

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 8 月 28 日 第 26 卷 第 24 期 (Volume 26 Number 24)



24/2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议,开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

1429 肝癌合并门静脉高压症的诊治现状

王卫东

1434 过继性免疫治疗自身免疫性肝炎的研究进展

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天

1439 肠-肝轴功能紊乱在非酒精性脂肪肝病发病机制中的作用及相关治疗策略

夏凡, 周本杰

基础研究

1448 H₂S对缺血再灌注引发胃黏膜损伤的作用研究

崔洁, 邹吉贺, 刘磊, 石玥, 乔伟丽, 闫长栋

临床研究

1455 达芬奇机器人在根治性胃癌手术中的应用疗效研究

李盖天, 陈鹏, 阎龙, 李洪涛, 徐麟, 刘宏斌

1463 超声引导下无水乙醇与聚桂醇硬化治疗较大单纯性肝囊肿的临床疗效对比分析

长蒙, 姜葵, 王邦茂, 常毅湘

文献综述

1470 末端结肠终末造口预防性放置补片的最新进展

张俊松, 吴立胜

临床实践

1478 综合护理干预缓解中央型前置胎盘产前出血患者便秘的效果观察

缪满娟, 全碧泉, 潘乐艳, 吕晶洁, 杨兰兰

消 息

- 1447 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1454 《世界华人消化杂志》正文要求
1462 《世界华人消化杂志》栏目设置
1477 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

牛春燕, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 厦门大学附属翔安医院消化内科, 侧重于肝病及酸相关疾病的基础与临床研究. 现任教育部“专业学位水平评估论文评价”专家, “中国学位与研究生教育学会优秀博士学位论文评选评议”专家. 《世界华人消化杂志》、《实用医学杂志》编委. 主持厅级科研项目3项、省级重点学科建设项目2项, 指导2013年度国家级大学生创新创业训练计划1项, 参与国家自然科学基金1项(第二完成人), 参与全国多中心研究2项, 以第一作者、通讯作者发表论著70余篇, 参编“十二五规划”本科教材1部(副主编), 获得省级科学技术三等奖1项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-08-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 24 Aug 28, 2018

EDITORIAL

- 1429 Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal hypertension

Wang WD

- 1434 Adoptive immunotherapy for autoimmune hepatitis

Liu HM, Lin R, Song Y, Liu WT

- 1439 Role of gut-liver axis dysfunction in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: Implications for treatment strategies

Xia F, Zhou BJ

BASIC RESEARCH

- 1448 Effect of H₂S on gastric ischemia-reperfusion injury in rats

Cui J, Zou JH, Liu L, Shi Y, Qiao WL, Yan CD

CLINICAL RESEARCH

- 1455 Curative effect of Da Vinci robot assisted radical gastrectomy for gastric cancer

Li GT, Chen P, Yan L, Li HT, Xu L, Liu HB

- 1463 Clinical efficacy of ultrasound-guided anhydrous ethanol vs lauromacrogol sclerotherapy in treatment of large simple hepatic cysts

Chang M, Jiang K, Wang BM, Chang YX

REVIEW

- 1470 New advances in prophylactic mesh placement in end colostomy

Zhang JS, Wu LS

CLINICAL PRACTICE

- 1478 Effect of comprehensive nursing intervention on constipation in patients with prenatal hemorrhage due to central placenta previa

Mu MJ, Quan BQ, Pan LY, Lv JJ, Yang LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 24 Aug 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Yan Niu, Professor, Chief Physician, Master Supervisor, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, 2000 Xiang'an East Road, Xiamen 361101, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

过继性免疫治疗自身免疫性肝炎的研究进展

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

刘会敏, 女, 硕士在读, 主要从事肝脏自身免疫性疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81600509.

作者贡献分布: 本文写作由刘会敏完成; 文献检索、筛选与整理由林睿与宋岩完成; 刘文天负责审核。

通讯作者: 刘文天, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科。lwentian64@163.com
电话: 022-60362255

收稿日期: 2018-05-23

修回日期: 2018-07-03

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-08-28

Adoptive immunotherapy for autoimmune hepatitis

Hui-Min Liu, Rui Lin, Yan Song, Wen-Tian Liu

Hui-Min Liu, Rui Lin, Yan Song, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81600509.

Correspondence to: Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Received: 2018-05-23

Revised: 2018-07-03

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-08-28

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory liver disease caused by an autoimmune disorder,

which has attracted more and more attention due to its unique clinical and pathological features. European epidemiological data show that the incidence of AIH is increasing year by year, but its pathogenesis is not yet clear, and the targeted treatments are limited. Immunotherapy of autoimmune hepatitis has been extensively studied in recent years, especially in the area of adoptive immunotherapy. In this paper, we summarize the functional mechanism and clinical applications of adoptive immunotherapy with different kinds of immunocompetent cells in the treatment of AIH.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adoptive immunotherapy; Autoimmune hepatitis; Treatment

Liu HM, Lin R, Song Y, Liu WT. Adoptive immunotherapy for autoimmune hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1434-1438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1434>

摘要

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种自身免疫紊乱导致的慢性炎症性肝疾病, 它以其独特的临床和病理学特征, 受到越来越多的关注。欧洲流行病学研究数据显示, AIH的发病率正在逐年增高, 但其发病机制尚不明确, 针对性的治疗手段有限。AIH的免疫治疗在最近几年得到广泛研究, 特别是在过继性免疫治疗方面不断创新。本文对AIH过继性免疫治疗中采用的不同免疫细胞的作用机制、临床应用等进行总结, 为以后AIH的治疗提供理论依据。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 过继性免疫治疗; 自身免疫性肝炎; 治疗

核心提要: 过继性免疫治疗是自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的一种新型治疗手段. 本文简要综述了现阶段过继性免疫治疗主要用于或可能用于AIH的主要细胞群及其在AIH治疗领域的最新进展, 给AIH治疗带来新的希望.

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天. 过继性免疫治疗自身免疫性肝炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(24): 1434-1438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1434>

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种以血清抗体阳性、高免疫球蛋白G和(或)高 γ -球蛋白, 肝组织病理学上存在界面性肝炎, 自身免疫紊乱导致的慢性炎症性肝病^[1]. 现阶段免疫抑制药物已成功的改善了AIH的临床症状及生化指标等, 但其自身免疫细胞的异常是没有发生改变的, 治疗效果也往往随个体的变化而变化, 且不能持续性的用药.

过继性免疫治疗是指在体外已经被修饰、扩增或者诱导好的自体或者异体的免疫效应细胞被重新引入体内以减轻疾病进程的治疗. 过继性免疫治疗已被广泛用于各种癌症(淋巴瘤和鼻咽癌)及自身免疫性疾病(自身免疫性重症肌无力、自身免疫性胆管炎和AIH等)的动物模型中.

本篇综述回顾近年来过继性免疫治疗应用到AIH中或可能用于AIH治疗的主要细胞群及其作用机制的最新进展.

1 间充质干细胞

间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSC)是一种具有自我更新和多向分化的成纤维样细胞^[2]. MSCs对巨噬细胞、NK细胞、树突状细胞的影响在调节固有免疫和移植组织损伤方面起到关键性的作用. 其可以抑制T细胞、B淋巴细胞和NK细胞的增殖和活性, 也抑制单核细胞衍生的树突细胞的分化及成熟, 并促进Treg的生成. 在IL-4和IL-13的存在下MSC可促进巨噬细胞从M1型转化为M2型, 导致IL-12和TNF- α 的分泌量减少^[3]. 人骨髓来源的MSCs通过分泌前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2), 促进单核细胞在巨噬细胞集落刺激因子作用下极化为一种特殊类型的巨噬细胞, 这种巨噬细胞能够抑制NK细胞的激活及CD8⁺T细胞复制, 促进Treg细胞的增殖, 从而减轻固有免疫和获得性免疫的反应^[4]. 且PGE2的表面受体EP2可以介导FAK和ERK1/2

激活, 诱导MSCs迁移, 加速MSCs归巢^[5]. MSCs通过抑制NK细胞的增殖^[6], 降低NK细胞的细胞活性^[7]. MSCs还阻止单核细胞来源的树突细胞的生成, 限制树突细胞的分化和及其功能, 从而影响其作用^[8].

机体适应性免疫的关键部分也受到MSC的抑制作用. MSCs通过抑制B淋巴细胞的细胞周期, 从而限制B淋巴细胞的增殖和分化, 并降低其存活时间^[9]. MSCs还可以通过直接与T淋巴细胞表面程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)结合的, 上调PD-1的表达, 引起T淋巴细胞的活性抑制阻碍其增殖^[10].

MSCs的过继性免疫治疗在免疫介导的疾病中受到越来越多的关注. 有研究发现MSCs在AIH小鼠模型中肝炎部位积聚, 降低了谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的水平, 肝组织损伤减轻, AIH小鼠血清中的炎症因子TNF- α 、IFN- γ 及趋化因子CXCL10、CXCL9的水平也显著下降, 其机制可能是MSC通过下调CD4⁺T细胞表面的CCR5受体的表达有关, 基因表达谱也显示MSCs过继性转移后AIH小鼠中的组织重塑, 伤口修复, 血管重新生成^[11]. BMSCs衍生的外体也可以在AIH小鼠的实验模型中降低ALT和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平, 减轻肝脏损伤, 抑制炎症因子TNF- α 、IL-17A和IL-1 β , 改善淋巴细胞浸润情况, 其机制可能与外泌体mi-233调节NLRP3和Caspase-1有关^[12]. 在肝硬化中, MSCs的过继性转移后, 肌成纤维细胞数量显著减少, 门静脉和中央静脉的中度扩张, 坏死部分减少, 表明MSCs的过继性转移还可以减少肝脏的纤维化、诱导再生^[13]. 在急性肝衰竭的研究中同样发现, MSC-RSF支架放在急性肝衰竭动物模型表面后, MSC成功分化为肝细胞样细胞, 支架周围的炎症细胞数量减少, 肝功能及坏死的肝组织得到改善, 且无免疫排斥反应, 也未在主要血管中发现血管栓塞情况^[14]. 有研究发现经IL-35修饰过的MSCs可以特异性的转移至受损的肝脏组织, 并显著缩小受损肝脏的坏死面积, 减少单核细胞的FASL的表达来阻碍肝细胞的凋亡, 且经过修饰的MSCs通过JAK1-STAT1/STAT4信号通路比未经修饰的MSCs具有更强的肝脏保护作用^[15]. 经CXCR5修饰过的MSC对CXCL13诱导的迁移能力显著增强, 对迁移刺激的反应能力增加, 提高了体内的免疫调节作用, 这种靶向增强MSC的归巢可以有效增加MSC到达损伤器官的数量, 增强MSC的功效^[16]. MSCs在对小鼠心肌梗塞模型和骨骼疾病以及急性呼吸窘迫综合征的初步研究结果也鼓舞人心^[17-19].

自体和异体来源的MSCs已经在体外扩增并开始用于临床研究, 且MSC无论是起源不同(异体或者自体)或

者来源不同(骨髓、脂肪组织或者脐带)都有低免疫原性, 可以发挥其免疫调节作用并逃避免疫排斥^[20], 从而可以在人类白细胞抗原不匹配环境中的应用. 有研究表明在MSCs的中期体外临床试验中未观察到严重的副作用, MSCs还会反过来减轻免疫抑制剂对身体的副作用^[21].

MSCs治疗在AIH患者和动物模型尚未进行有效的评估, 一些尚未解决的问题可能会妨碍对这种疾病的研究: 细胞过继性转移后其影响不容易逆转, 这种干预的长期后果仍不确定^[21]; 体外扩增MSCs群体的方法尚未标准化, 细胞制备中的差异可能导致某些研究中有差异性的结果^[21]; 某些研究还发现MSCs外周静脉输注后经肺部可以被快速清除掉, 可能会限制其有效性^[22]. 在这种情况下, MSCs过继性免疫治疗对疾病的最终作用可能会受到限制.

但实验室和临床上的研究经验为以后MSCs的过继性免疫治疗提供了经验及安全保障, 人来源的MSCs过继性治疗AIH的临床研究中尚未发现恶性病变^[23], 且有些研究发现的恶性转化高的研究可能与癌细胞的交叉感染有关^[24].

2 调节性T细胞

调节性T细胞(regulatory T, Treg)是以Fox P3(Forkhead box P3)基因稳定表达及免疫抑制功能为特征的T细胞谱系, 具有诱导免疫耐受和免疫抑制的功能^[25]. 其分为两个群体: 天然发生的Treg细胞和诱导型Treg细胞. 天然发生的Treg细胞来源于胸腺, 其特征标志为高表达转录因子Foxp3, 占CD4⁺T淋巴细胞的5%-10%, 主要参与维持自身免疫耐受. 诱导型Tregs由TGF- β 和IL-2诱导外周幼稚T淋巴细胞发育而成, 包括Tr1和Th3两个亚群. 这两个亚群表达或者低表达Foxp3, 通过抑制幼稚型和记忆型T细胞增殖及Th1和Th2反应性调节机体免疫反应, 主要参与炎症性疾病及肿瘤疾病的免疫调节.

Treg细胞在自身免疫性疾病中对调节炎症和免疫反应方面起着至关重要的作用, 有研究表明它们数量或者功能的不足都会影响到AIH中Tregs的激活, Tregs的功能受损和数量不足会造成自身肝脏细胞色素酶P450 II D6(CYP2D6)被CD4和CD8T淋巴细胞识别, 产生免疫反应, 从而导致肝脏受损^[26]. 有研究发现Tregs扩增期间添加干扰素 γ 和IL-12, 其可以稳定表达CXCR3+TBET+FOXP3+T辅助(Th)1-Tregs, CXCR3在体内注射后仍可以稳定表达, 且Th1-Treg有效转移至CXCL10, 诱导Treg的特异性转移, Tregs在扩增期间添加视黄酸诱导了归巢受体 $\alpha 4\beta 7$ -整联蛋白和CCR9的表达, 其有效增加了Treg的体外抑制能力且在注射后可以有效转移至发

炎的肠道^[27]. AIH小鼠体内Tregs的耗竭增加了CD8⁺T细胞的浸润, 及炎症因子IFN- γ 的水平升高, 体外Tregs和CD8⁺细胞共培养发现Tregs抑制了AIH小鼠模型中的CD8⁺T细胞, 且恢复了AIH小鼠的外周耐受^[28]. 来自胸腺的天然Treg细胞已经被证明能抑制自身免疫性胃炎的动物模型的进展, 但对于已经成型的自身免疫性胃炎有很小或者几乎没作用. 相反, 经过诱导的Treg细胞过继性治疗提高了慢性移植物抗宿主病动物存活率, 降低了炎症指标^[29]. 且随着Treg细胞的递增在1型糖尿病患者体内未观察到严重的不良反应^[30]. 这些实验的研究为未来尝试Tregs过继性免疫治疗AIH提供了更好的支持.

3 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)是一种强大的抗原呈递细胞. DC能够高效的摄取、加工处理、呈递自身或外来抗原. 耐受性树突状细胞是DC的一个分类, 也是免疫调节机制中的重要一员, 能诱导且维持中枢和外周的耐受, 抑制免疫活化. 其作用机制主要有: 耐受性DC将抗原肽递呈给次级淋巴细胞中的T细胞, 伴随PD-L1的表达及抑制TGF- β 、IL-27等细胞因子的释放. 产生分泌或扩增同种抗原特异性的天然及适应性Treg细胞; 通过表达抑制性分子IL-10、IDO等, 与Treg建立抑制性反馈回路^[31]. 耐受性DC也可以促进Tregs的分化和增殖, 并且以这种方式, 产生延长其免疫抑制作用的自我扩增环.

有研究发现肝脏来源的DC的过继性转移通过抑制IL-12和IL-2的产生来抑制肝功能的衰竭, 且DC的过继性转移还使得肝脏炎症浸润和出血现象得到改善^[32]. 有研究证明肝基质诱导的成DCs分化成调节性DC抑制CD8⁺T细胞增殖, 增加肝脏的耐受^[33]. 在多发硬化症患者产生的耐受性DC保持了稳定的半成熟表型, 在特异性的T细胞中诱导稳定的低反应性^[34], 在1型糖尿病患者和类风湿性关节炎患者中已经开始了耐受性DC过继性转移的临床试验.

4 巨噬细胞

巨噬细胞是固有免疫的一部分, 它们可以根据自身的激活状态决定起促炎的作用还是抑炎的作用, 促炎性M1型巨噬细胞由脂多糖(Toll样受体激动剂)和IFN- γ 诱导产生, 高表达iNOS, 分泌促炎因子TNF- α 和IL-12, 增加机体的氧化应激. 抑炎性M2型巨噬细胞分泌IL-10, 由IL-4和IL-13诱导激活. M2型巨噬细胞的过继转移降低了肥胖糖尿病小鼠的糖尿病发病率并保护了胰岛^[35]. 但是它们对Tregs、MSCs和耐受性树突细胞的具体作用是

不确定的, 尤其是因为它们缺乏抗原特异性和广泛的免疫抑制作用, 但M2型巨噬细胞是其他自身免疫性疾病过继性细胞治疗的候选者。

5 骨髓来源的抑制细胞

骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)是未成熟的髓样细胞的异质群体, 具有树突细胞和巨噬细胞共有的谱系, 其特征是表面标记物CD11b⁺和Gr1⁺的表达, 它们通过精氨酸酶(Arg1)的上调, 抑制活化T细胞的增殖及其功能^[36]。由多能干细胞(induced pluripotent stem cells iPSC)诱导的MDSC显著抑制AIH小鼠模型中CD8⁺T细胞的增殖, 同时抑制了炎症因子IFN- γ 的分泌, 保护受损肝脏^[37]。MDSC可被大麻二酚所激活, 激活的MDSC触发T细胞的凋亡, 抑制了实验性AIH所引起的急性肝炎中的炎症, 显著降低趋化因子水平^[38]。

6 结论

总之, 与其他免疫治疗方法相比, 过继性免疫治疗具有以下优点: 纠正内在的细胞监管缺陷; 恢复免疫稳定性; 诱导自身抗原持久性的免疫耐受来改善AIH。但目前该治疗也面临一些挑战, 如各个实验室研究结果之间的差异性、输注人群的表型不稳定性, 输注后未知的副作用。这些细胞的纯化、耐用性及安全性问题也是未来的调查研究需要解决的问题。过继性免疫治疗目前缺乏大样本研究的临床证据, 争议也较多。但是随着基因工程、免疫学和分子生物学等多学科的迅速发展, 相信过继性转移免疫治疗将会取得更多的突破, 给AIH治疗带来新的希望。

7 参考文献

- 中华医学会肝病学会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015). 胃肠病学 2016; 21: 9-22
- Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells* 2014; 6: 526-539 [PMID: 25426250 DOI: 10.4252/wjsc.v6.i5.526]
- Cho DI, Kim MR, Jeong HY, Jeong HC, Jeong MH, Yoon SH, Kim YS, Ahn Y. Mesenchymal stem cells reciprocally regulate the M1/M2 balance in mouse bone marrow-derived macrophages. *Exp Mol Med* 2014; 46: e70 [PMID: 24406319 DOI: 10.1038/emm.2013.135]
- Chiossone L, Conte R, Spaggiari GM, Serra M, Romei C, Bellora F, Becchetti F, Andaloro A, Moretta L, Bottino C. Mesenchymal Stromal Cells Induce Peculiar Alternatively Activated Macrophages Capable of Dampening Both Innate and Adaptive Immune Responses. *Stem Cells* 2016; 34: 1909-1921 [PMID: 27015881 DOI: 10.1002/stem.2369]
- Lu X, Han J, Xu X, Xu J, Liu L, Huang Y, Yang Y, Qiu H. PGE2 Promotes the Migration of Mesenchymal Stem Cells through the Activation of FAK and ERK1/2 Pathway. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 8178643 [PMID: 28740516 DOI: 10.1155/2017/8178643]
- Lupatov AY, Kim YS, Bystrykh OA, Vakhrushev IV, Pavlovich SV, Yarygin KN, Sukhikh GT. Effect of Fibroblast-Like Cells of

- Mesenchymal Origin of Cytotoxic Activity of Lymphocytes against NK-Sensitive Target Cells. *Bull Exp Biol Med* 2017; 162: 552-557 [PMID: 28239798 DOI: 10.1007/s10517-017-3658-5]
- Blanco B, Herrero-Sánchez MD, Rodríguez-Serrano C, García-Martínez ML, Blanco JF, Muntión S, García-Arranz M, Sánchez-Guijo F, Del Cañizo C. Immunomodulatory effects of bone marrow versus adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells on NK cells: implications in the transplantation setting. *Eur J Haematol* 2016; 97: 528-537 [PMID: 27118602 DOI: 10.1111/ejh.12765]
- Laranjeira P, Gomes J, Pedreiro S, Pedrosa M, Martinho A, Antunes B, Ribeiro T, Santos F, Domingues R, Abecasis M, Trindade H, Paiva A. Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Differentially Inhibit Cytokine Production by Peripheral Blood Monocytes Subpopulations and Myeloid Dendritic Cells. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 819084 [PMID: 26060498 DOI: 10.1155/2015/819084]
- Franquesa M, Hoogduijn MJ, Bestard O, Grinyó JM. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on B cells. *Front Immunol* 2012; 3: 212 [PMID: 22833744 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00212]
- Yan Z, Zhuansun Y, Liu G, Chen R, Li J, Ran P. Mesenchymal stem cells suppress T cells by inducing apoptosis and through PD-1/B7-H1 interactions. *Immunol Lett* 2014; 162: 248-255 [PMID: 25281059 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.09.013]
- Higashimoto M, Sakai Y, Takamura M, Usui S, Nasti A, Yoshida K, Seki A, Komura T, Honda M, Wada T, Furuichi K, Ochiya T, Kaneko S. Adipose tissue derived stromal stem cell therapy in murine ConA-derived hepatitis is dependent on myeloid-lineage and CD4⁺ T-cell suppression. *Eur J Immunol* 2013; 43: 2956-2968 [PMID: 23934743 DOI: 10.1002/eji.201343531]
- Chen L, Lu FB, Chen DZ, Wu JL, Hu ED, Xu LM, Zheng MH, Li H, Huang Y, Jin XY, Gong YW, Lin Z, Wang XD, Chen YP. BMSCs-derived miR-223-containing exosomes contribute to liver protection in experimental autoimmune hepatitis. *Mol Immunol* 2018; 93: 38-46 [PMID: 29145157 DOI: 10.1016/j.molimm.2017.11.008]
- Rauf Maksud A, Andrey Gennadiyevich P, Rasim Elkhani J. Influence of Mesenchymal Stem Cells Transplantation on Regeneration Activity of Cirrhotic Liver. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2014; 4: 83-86 [PMID: 29699353 DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1107]
- Xu L, Wang S, Sui X, Wang Y, Su Y, Huang L, Zhang Y, Chen Z, Chen Q, Du H, Zhang Y, Yan L. Mesenchymal Stem Cell-Seeded Regenerated Silk Fibroin Complex Matrices for Liver Regeneration in an Animal Model of Acute Liver Failure. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017; 9: 14716-14723 [PMID: 28409921 DOI: 10.1021/acsami.7b02805]
- Wang W, Guo H, Li H, Yan Y, Wu C, Wang X, He X, Zhao N. Interleukin-35 Gene-Modified Mesenchymal Stem Cells Protect Concanavalin A-Induced Fulminant Hepatitis by Decreasing the Interferon Gamma Level. *Hum Gene Ther* 2018; 29: 234-241 [PMID: 29054137 DOI: 10.1089/hum.2017.171]
- Zhang X, Huang W, Chen X, Lian Y, Wang J, Cai C, Huang L, Wang T, Ren J, Xiang AP. CXCR5-Overexpressing Mesenchymal Stromal Cells Exhibit Enhanced Homing and Can Decrease Contact Hypersensitivity. *Mol Ther* 2017; 25: 1434-1447 [PMID: 28454789 DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.04.004]
- Zheng G, Huang L, Tong H, Shu Q, Hu Y, Ge M, Deng K, Zhang L, Zou B, Cheng B, Xu J. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Respir Res* 2014; 15: 39 [PMID: 24708472 DOI: 10.1186/1465-9921-15-39]
- Teng X, Chen L, Chen W, Yang J, Yang Z, Shen Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve the Microenvironment of Infarcted Myocardium Contributing to Angiogenesis and Anti-Inflammation. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 2415-2424 [PMID: 26646808 DOI: 10.1159/000438594]
- Lin W, Xu L, Zwingerberger S, Gibon E, Goodman SB, Li G.

- Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing. *J Orthop Translat* 2017; 9: 19-27 [PMID: 29662796 DOI: 10.1016/j.jot.2017.03.002]
- 20 Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm (Lond)* 2005; 2: 8 [PMID: 16045800 DOI: 10.1186/1476-9255-2-8]
 - 21 Vandermeulen M, Grégoire C, Briquet A, Lechanteur C, Beguin Y, Detry O. Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16418-16432 [PMID: 25469010 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16418]
 - 22 Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, Popp FC, Geissler EK, Schlitt HJ, Baan CC, Dahlke MH, Hoogduijn MJ. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol* 2012; 3: 297 [PMID: 23056000 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297]
 - 23 Haarer J, Johnson CL, Soeder Y, Dahlke MH. Caveats of mesenchymal stem cell therapy in solid organ transplantation. *Transpl Int* 2015; 28: 1-9 [PMID: 25082213 DOI: 10.1111/tri.12415]
 - 24 Torsvik A, Røslund GV, Svendsen A, Molven A, Immervoll H, McCormack E, Lønning PE, Primon M, Sobala E, Tonn JC, Goldbrunner R, Schichor C, Mysliwicz J, Lah TT, Motaln H, Knappskog S, Bjerkvig R. Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross-contamination: putting the research field on track - letter. *Cancer Res* 2010; 70: 6393-6396 [PMID: 20631079 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-1305]
 - 25 Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133: 775-787 [PMID: 18510923 DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009]
 - 26 Holder BS, Grant CR, Liberal R, Ma Y, Heneghan MA, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. Retinoic acid stabilizes antigen-specific regulatory T-cell function in autoimmune hepatitis type 2. *J Autoimmun* 2014; 53: 26-32 [PMID: 24566085 DOI: 10.1016/j.jaut.2014.02.001]
 - 27 Hoeppli RE, MacDonald KN, Leclair P, Fung VCW, Mojibian M, Gillies J, Rahavi SMR, Campbell AIM, Gandhi SK, Pesenacker AM, Reid G, Lim CJ, Levings MK. Tailoring the homing capacity of human Tregs for directed migration to sites of Th1-inflammation or intestinal regions. *Am J Transplant* 2018 [PMID: 29766641 DOI: 10.1111/ajt.14936]
 - 28 An Haack I, Derkow K, Riehn M, Rentinck MN, Kühl AA, Lehnardt S, Schott E. The Role of Regulatory CD4 T Cells in Maintaining Tolerance in a Mouse Model of Autoimmune Hepatitis. *PLoS One* 2015; 10: e0143715 [PMID: 26599014 DOI: 10.1371/journal.pone.0143715]
 - 29 Di Ianni M, Oliosio P, Giancola R, Santarone S, Natale A, Papalinetti G, Villanova I, Baldoni S, Di Tommaso A, Bonfini T, Accorsi P, Di Bartolomeo P. Treg-protected donor lymphocyte infusions: a new tool to address the graft-versus-leukemia effect in the absence of graft-versus-host disease in patients relapsed after HSCT. *Int J Hematol* 2017; 106: 860-864 [PMID: 28721499 DOI: 10.1007/s12185-017-2292-3]
 - 30 Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, Gitelman SE, Gupta S, Hellerstein MK, Herold KC, Lares A, Lee MR, Li K, Liu W, Long SA, Masiello LM, Nguyen V, Putnam AL, Rieck M, Sayre PH, Tang Q. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Sci Transl Med* 2015; 7: 315ra189 [PMID: 26606968 DOI: 10.1126/scitranslmed.aad4134]
 - 31 Obermajer N, Muthuswamy R, Lesnock J, Edwards RP, Kalinski P. Positive feedback between PGE2 and COX2 redirects the differentiation of human dendritic cells toward stable myeloid-derived suppressor cells. *Blood* 2011; 118: 5498-5505 [PMID: 21972293 DOI: 10.1182/blood-2011-07-365825]
 - 32 Tomiyama C, Watanabe H, Izutsu Y, Watanabe M, Abo T. Suppressive role of hepatic dendritic cells in concanavalin A-induced hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 258-268 [PMID: 21985372 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04458.x]
 - 33 Wang Q, He H, Chen D, Wang C, Xu Y, Song W. Hepatic stroma-educated regulatory DCs suppress CD8+ T cell proliferation in mice. *Oncotarget* 2017; 8: 93414-93425 [PMID: 29212160 DOI: 10.18632/oncotarget.18459]
 - 34 Raïch-Regué D, Grau-López L, Naranjo-Gómez M, Ramo-Tello C, Pujol-Borrell R, Martínez-Cáceres E, Borràs FE. Stable antigen-specific T-cell hyporesponsiveness induced by tolerogenic dendritic cells from multiple sclerosis patients. *Eur J Immunol* 2012; 42: 771-782 [PMID: 22488365 DOI: 10.1002/eji.201141835]
 - 35 Parsa R, Andresen P, Gillett A, Mia S, Zhang XM, Mayans S, Holmberg D, Harris RA. Adoptive transfer of immunomodulatory M2 macrophages prevents type 1 diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2012; 61: 2881-2892 [PMID: 22745325 DOI: 10.2337/db11-1635]
 - 36 Hegde VL, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of myeloid-derived suppressor cells in amelioration of experimental autoimmune hepatitis following activation of TRPV1 receptors by cannabidiol. *PLoS One* 2011; 6: e18281 [PMID: 21483776 DOI: 10.1371/journal.pone.0018281]
 - 37 Joyce D, Fujino M, Morita M, Araki R, Fung J, Qian S, Lu L, Li XK. Induced pluripotent stem cells-derived myeloid-derived suppressor cells regulate the CD8+ T cell response. *Stem Cell Res* 2018; 29: 32-41 [PMID: 29574174 DOI: 10.1016/j.scr.2018.03.009]
 - 38 Hegde VL, Hegde S, Cravatt BF, Hofseth LJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Attenuation of experimental autoimmune hepatitis by exogenous and endogenous cannabinoids: involvement of regulatory T cells. *Mol Pharmacol* 2008; 74: 20-33 [PMID: 18388242 DOI: 10.1124/mol.108.047035]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

